

Tríada de Carney. Una rara asociación de tumores infrecuentes. Caso clínico

JORGE VEGA^{1,2,3}, JORGE NAVARRO SUBIABRE⁴,
CRISTIAN LOVERA RIQUELME⁵, HÉCTOR OPAZO^{6,7},
MARIO SANTAMARINA⁸

Carney triad. Report of one case

Carney described a disorder characterized by the presence of several uncommon tumors which were pulmonary chondromas, gastric sarcomas and extra-adrenal paragangliomas. We report a 14 year-old girl in whom multiple gastric tumors were discovered during a study of an iron deficiency anemia and was subjected to a partial gastrectomy. At 25 years of age, she developed several pulmonary chondromas and at 33 years, a mediastinal tumor with features of an extra-adrenal paraganglioma was found. At 35 years of age, a total gastrectomy was performed to remove a gastrointestinal stromal tumor with excision of peritoneal and lymph node metastasis. One year later, the patient died due to liver failure secondary to liver metastases.

(Rev Med Chile 2017; 145: 533-537)

Key words: Carney Complex; Chondroma; Leiomyosarcoma; Paraganglioma.

En 1997, Carney describió una rara asociación de 3 tumores muy infrecuentes: condromas pulmonares, leiomiomas epitelioideos gástricos (más tarde llamados tumores estromales gastrointestinales [GIST]) y paragangliomas extraadrenales (PG)¹.

Hasta la fecha, hay más de 150 casos publicados en el mundo². A esta asociación se la llamado posteriormente “tríada de Carney” (TDC). La mayoría de los pacientes aquejados tienen 2 de los 3 tumores, siendo más frecuentes el tumor estromal gástrico (GIST) y los condromas pulmonares³. Estos tumores pueden encontrarse en forma simultánea o aparecer con intervalos de años entre uno y otro⁴. La TDC se asocia también a adenomas suprarrenales no funcionantes, feocromocitomas y leiomiomas esofágicos^{3,5}.

Estos tumores se presentan mayoritariamente en mujeres (85%) y antes de los 30 años (80%). A menudo las lesiones se encuentran por azar y se

piensa inicialmente en una enfermedad metastásica⁴. La progresión de los tumores ocurre lentamente, los pacientes tienen una larga evolución y la enfermedad es resistente a los tratamientos empleados⁴. Imatinib, una droga muy útil en los GIST esporádicos no ha sido efectiva en la TDC⁵.

La cirugía precoz de los GIST reduce las complicaciones y la mortalidad⁴. La muerte de los pacientes con TDC es secundaria a sangrado digestivo, enfermedad metastásica o complicaciones de la hipertensión arterial^{2,4}.

Se ha sospechado que la TDC pueda deberse a mutaciones genéticas, como ocurre en los GIST esporádicos, PG familiares o en la asociación de GIST y PG (síndrome Carney-Stratakis) (SCS), pero hasta la fecha estas no se han encontrado en la mayoría de los pacientes^{3,5,6,7}. Recientemente se comunicó un estudio genético efectuado en una cohorte de 63 pacientes con TDC no relacionados familiarmente, encontrándose mutaciones en las

¹Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

²Sección Nefrología, Servicio de Medicina, Hospital Naval A. Nef. Viña del Mar, Chile.

³Sección Nefrología, Servicio de Medicina, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

⁴Unidad de Enfermedades Respiratorias, Servicio de Medicina, Hospital Eduardo Pereira. Valparaíso, Chile.

⁵Servicio de Medicina, Hospital Eduardo Pereira. Valparaíso, Chile.

⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Eduardo Pereira. Valparaíso, Chile.

⁷Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

⁸Servicio de Radiología, Hospital Naval A. Nef. Viña del Mar, Chile.

Recibido el 19 de julio de 2016, aceptado el 21 de marzo de 2017.

Correspondencia a:

Jorge Vega

5 Norte 1035. Viña del Mar, Chile.

Teléfono: 56-32-2974237

jvegastieb@gmail.com

subunidades de la succinato-deshidrogenasa en sólo 6 de ellos⁸. Existen otros artículos y líneas de investigación que están permitiendo entender mejor esta rara entidad, con una progresiva disección de los elementos moleculares que nos permitan clasificar esta asociación clínica, próximos ya determinar el o los genes y las alteraciones que condicionan⁸⁻¹¹.

Comunicamos el caso de una mujer que inició este raro trastorno a los 14 años de edad y que tuvo una larga y complicada evolución.

Caso clínico

Mujer de 14 años que consultó por síndrome anémico 8 meses después de su menarquia. El hemograma mostró anemia microcítica e hipocromia severa (hemoglobina 4,8 g/dl). Se transfundió glóbulos rojos y prescribió hierro oral. La panendoscopia mostró múltiples pólipos gástricos. Un año más tarde fue sometida, en otro hospital, a una gastrectomía parcial con anastomosis tipo Billroth I. No volvió a controlarse durante los 9 años siguientes.

Cuando tenía 25 años consultó por baja de peso. La radiografía de tórax mostró 4 nódulos pulmonares: uno de 3 cm con calcificaciones en su periferia en el lóbulo superior del pulmón derecho y 3 nódulos en el pulmón izquierdo, de 2 x 1,6 cm en lóbulo superior, 2 x 2,5 cm en lóbulo inferior y otro de 8 mm en el tercio medio. El corazón y grandes vasos fueron normales y existía escoliosis dorsal de convexidad derecha. La panendoscopia mostró un pólipo esofágico, gastrectomía parcial y poliposis gástrica múltiple. La biopsia de la mucosa del pólipo esofágico mostró inflamación leve y la de los pólipos gástricos inflamación acentuada. Al año siguiente tuvo un embarazo y parto normal.

Se perdió de controles, reapareciendo a los 32 años para evaluación. La panendoscopia mostró varios pólipos esofágicos, gástricos y duodenales. Las biopsias mostraron hipertrofia de la túnica muscular esofágica, inflamación de la mucosa gástrica e hiperplasia mucosa en los duodenales. Una colonoscopia mostró un pólipo hiperplástico pequeño en el ascendente.

Un año más tarde fue hospitalizada por lipotimia. Se le efectuó una tomografía computada (TC) de tórax y abdomen, donde se demostró una masa hipervascular en la ventana aortopulmonar

con extensión hacia el espacio precarinal e infracarinal, nódulos pulmonares bilaterales, algunos con calcificaciones, numerosos nódulos hepáticos menores a 10 mm, múltiples formaciones en la pared gástrica de aparente ubicación submucosa, y algunas con crecimiento exofítico (Figura 1A, 1B). La panendoscopia evidenció múltiples pólipos y lesiones elevadas sugerentes de tumores submucosos. Su estudio histológico mostró proliferación mesenquimática de células fusadas sugerente de GIST, que la inmunohistoquímica confirmó (Figura 2). Se inició tratamiento con imatinib 400 mg/día. En los meses siguientes presentó varios episodios de hemorragia digestiva alta decidiéndose efectuar gastrectomía total.

Cuando la paciente tenía 35 años fue intervenida, encontrándose 2 implantes tumorales en peritoneo parietal, múltiples nódulos tumorales en epiplón mayor, ligamento redondo y más de 100 en el espesor del hígado. En el estómago existía un gran tumor de 18 x 25 cm en su cara posterior y otro en el cardias (Figura 2). Se efectuó gastrectomía total y anastomosis esófago-yeyunal con Y de Roux. La biopsia de los tejidos resecaos describió un GIST en la pared gástrica (Figura 2), metástasis en 2 ganglios linfáticos peri-cardiales, mioma submucoso en la unión esófago-gástrica y metástasis del GIST en peritoneo parietal.

Diez meses más tarde, la paciente consultó por ictericia y fue hospitalizada. La bilirrubina total fue 23,7 mg/dl, bilirrubina directa: 18,4 mg/dl, fosfatas alcalinas: 420 U/L (VN: < 150), SGOT: 1.508 U/L, SGPT: 818 U/L, INR: 2,14. La TC mostró que el hígado estaba reemplazado casi totalmente por lesiones tumorales, numerosas imágenes de metástasis peritoneales, derrame pleural bilateral y ascitis leve (Figura 1C, 1D). La paciente fue enviada a su domicilio donde falleció poco después.

Discusión

A esta paciente se le diagnosticaron sus primeros tumores gástricos (que posteriormente se comprobó que correspondían a GIST) a los 14 años, a raíz de anemia ferroprieva. Once años después se diagnosticaron sus segundos tumores, con características radiológicas de condromas pulmonares múltiples y 8 años más tarde se encontró un tumor mediastínico, sugerente de un PG extraarrenal no funcionante (no se extirpó).

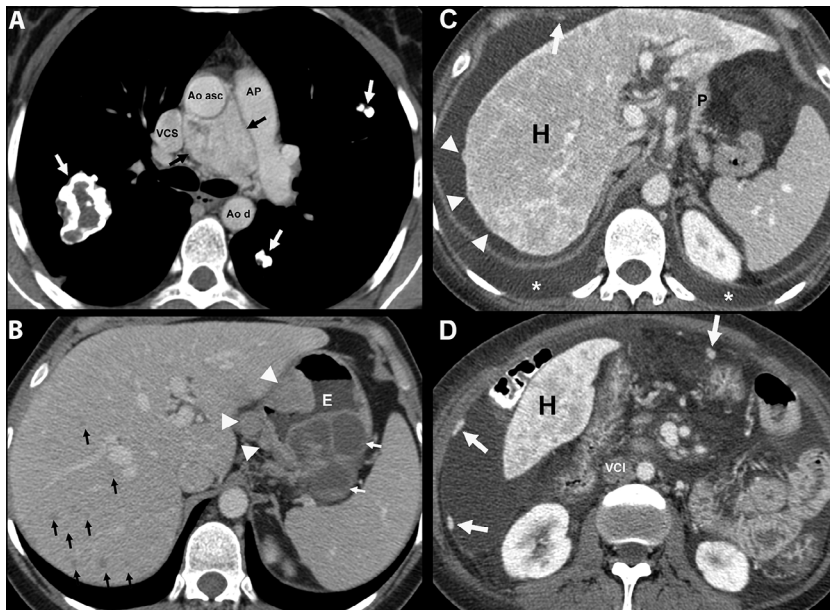


Figura 1. Imágenes axiales de TC de tórax y de abdomen con contraste ev de diciembre 2012 (A y B) y de abdomen con contraste ev de abril de 2013 (C y D). **A.** Se evidencia voluminosa formación con marcado realce en espacio ventana aortopulmonar que se extiende hacia el espacio precarinal, compatible con un paraganglioma extraadrenal (flechas negras). Múltiples formaciones nodulares en ambos pulmones, calcificadas (flechas blancas), destacando por su tamaño la situada en segmento posterior del lóbulo superior derecho que presenta groseras calcificaciones lineales compatibles con condromas pulmonares. **B.** En las imágenes a nivel de la región superior del abdomen, se observa que la cámara gástrica presenta múltiples formaciones de probable localización submucosa, con componente sólido (cabezas de flechas) y componente quístico (flechas blancas). Estas formaciones son compatibles con tumores submucosos gástricos. A nivel hepático se observan múltiples nódulos hepáticos de un diámetro menor a 10 mm en relación a metástasis. **C y D.** En las imágenes de control, la estructura del parénquima hepático (H) se encuentra alterada, estando reemplazada casi en su totalidad por múltiples nódulos hipovascuales confluentes, apenas perceptibles, compatibles con múltiples metástasis, que alteran el transcurso habitual de los vasos hepáticos. En cavidad peritoneal se evidencia ascitis y nódulos hipervascuales a nivel peritoneal (flechas blancas). Destacan algunos nódulos capsulares hepáticos (cabezas de flechas). Presencia de derrame pleural bilateral (*). VCI: vena cava inferior; P: páncreas.

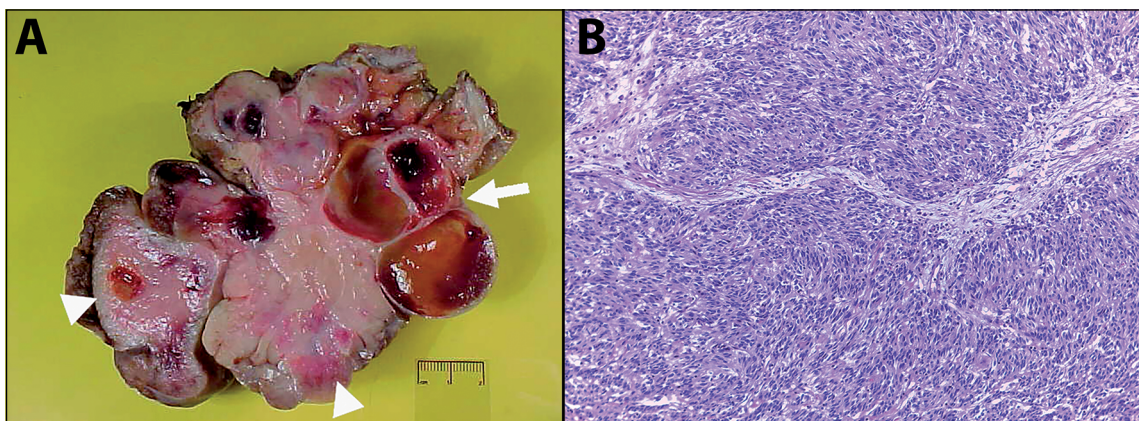


Figura 2. A. Pieza de gastrectomía donde se observa que casi la totalidad de la cámara gástrica se encuentra reemplazada por tumores submucosos sólidos (cabezas de flecha) y con degeneración quística (flecha blanca). **B.** Imagen microscópica HE 100x: Proliferación de células mesenquimáticas elongadas, fusocelulares, uniformes, de uno de los tumores gástricos, compatible con GIST.

Tabla 1.

Características	GIST	Tríada de Carney
Causas	Mutación en KIT somático o PDGFRA. Mutaciones frecuentes en el complejo enzimático de la SDH	Desconocida. Probablemente genética. No hay mutaciones identificadas
Predilección por género	No hay predilección	Predilección por mujeres
Edad de aparición	Habitualmente sobre 50 años	Desde la infancia
Número de tumores	Único	Múltiple
Localización	Más frecuente en el cuerpo que en el antro gástrico	Más frecuente en el antro que en el cuerpo gástrico
Ocurrencia secuencial de tumores	No	Sí
Respuesta a imatinib	Sí, pero difiere según el tipo de mutación genética	No, ya que no existen mutaciones en KIT, PDGFRA o SDH

GIST: Tumores estromales gastrointestinales; KIT: Oncoproteína relacionada con la tirosin-quinasa; PDGFRA: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SDH: Succinato deshidrogenasa.

Carney comunicó una serie de 79 casos en el año 1999⁸. La edad de ocurrencia del primer tumor varió entre los 7 y 48 años (promedio: 20) y sólo 5% de los casos se manifestó después de los 40 años. El intervalo entre el primer tumor y el segundo tumor fue 8,4 años y entre el 2° y 3°- 5,9 años, muy semejante a lo ocurrido en esta paciente.

De los pacientes de la serie, 25% presentaron los 3 tumores, 50% compromiso gástrico y pulmonar y el cuarto restante PG y GIST⁹. En estos últimos, en pocos casos hubo historia familiar de los mismos tumores. En ellos se descubrió una herencia autosómica dominante, ausencia de predilección por el género femenino y mutaciones genéticas en el complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa, oncogenes c-kit y en el receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por lo que fueron removidos de la TDC constituyendo el SCS⁷. En los pacientes con TDC se observaron adenomas suprarrenales no funcionantes en 13% y leiomiomas esofágicos en 9%^{3,5,9}. En la TDC característicamente el primer tumor en aparecer es GIST en cambio en el SCS son los PG³.

Actualmente, los estudios de las biopsias son insuficientes, debiéndose considerar no sólo la histopatología básica sino otras técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular que permitan una mejor subcategorización (Tabla 1).

El aspecto endoscópico de los tumores gás-

tricos usualmente corresponde a pólipos, masas ulceradas y lesiones submucosas. La radiología muestra tumores ovales o redondos en la pared gástrica o defectos de llenamiento, generalmente en estómago distal. La mayoría de los pacientes comunicados, como la descrita en esta comunicación, requirieron de cirugía gástrica en varias ocasiones por recurrencias tumorales y sangrados, con intervalos promedios de 12 años entre la primera y 2° cirugía y 19 años entre la primera y 3° cirugía. En 55% de los pacientes se encontró metástasis, principalmente en hígado, ganglios linfáticos gástricos y peritoneo. También se encontraron lesiones secundarias en músculo esquelético, huesos, pulmón y piel⁹.

Los condromas pulmonares se encontraron en 76% de los pacientes y, generalmente, fueron asintomáticos. Fueron únicos, múltiples, unilaterales o bilaterales. Generalmente estuvieron calcificados desde el diagnóstico, otros se calcificaron durante la evolución. En ellos se ha utilizado la cirugía o la ablación térmica, si bien generalmente los tumores pequeños no se han operado. Cuando se los reseca, en más de 50% de los casos estos reaparecen⁹.

Los paragangliomas provienen de la cresta neural y derivan de las células cromafines localizadas en áreas de la cabeza, cuello, tórax y abdomen. Los presentó 46% de los pacientes. Estos fueron únicos o múltiples (hasta 5). Algunos tuvieron síntomas de exceso de catecolaminas, con aumento de estas o de sus metabolitos. En unos pocos se encontra-

ron feocromocitomas o metástasis. Ellos pueden operarse o embolizarse⁹. Los paragangliomas ubicados en el mediastino son de rara ocurrencia, excepto en los pacientes con la TDC⁶, como aparentemente sucedió en esta paciente.

El seguimiento promedio de los pacientes comunicados fue 22 años (rango: 5-60)³. A la fecha de corte, 80% estaba vivo, 2/3 tenían condromas pulmonares, 1/4 GIST residuales o metastásicos y 5% paragangliomas primarios o metastásicos. De los pacientes fallecidos, la mitad fue debido a complicaciones de la TDC, usualmente metástasis hepáticas y peritoneales provenientes del GIST y menos frecuentemente de los paragangliomas. La mediana de sobrevida fue 26,5 años².

En esta paciente se indicó terapia del GIST durante algunos meses con imatinib, lo cual no tenía indicación, dado que se ha demostrado inefectiva en pacientes con TDC al carecer de mutaciones para KIT y PDGFR¹¹. Ello se debió a que el diagnóstico de TDC se hizo tardíamente, al final de la evolución de su enfermedad, por las alteraciones radiológicas que presentó.

Se ha recomendado que, como existe un largo intervalo entre la aparición del primer tumor y el 2º, todos los casos pediátricos deben considerarse como potenciales TDC, particularmente si la paciente es mujer y tiene tumores gástricos múltiples^{10,11}.

Referencias

1. Carney JA, Sheps SG, Go VLW, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med* 1977; 296: 1517-8.
2. Zhang L, Smyrk TC, Young Jr WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 53-64.
3. Carney JA. Carney triad: a syndrome featuring paraganglionic, adrenocortical, and possibly endocrine tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3656-62.
4. Sawhney SA, Chapman AD, Carney JA, Gomersall LN, Dempsey OJ. Incomplete Carney triad- a review of two cases. *Q J Med* 2009; 102: 649-53.
5. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009; 266: 43-52.
6. Colwell AS, D'Cunha J, Maddaus MA. Carney's triad paragangliomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1011-2.
7. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, Ball ER, Korpershoek E, Lodish MB, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24: 147-51.
8. Boikos SA, Xekouki P, Fumagalli E, Faucz FR, Raygada M, Szarek E, et al. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 569-73.
9. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543-52.
10. Chen CF, Chuang CH, Liu MK, Hsu WH, Lin HJ, Hsieh JS. Clinical, radiologic and pathologic characteristics of the Carney triad: A case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26: 428-34.
11. Carney Triad Summary and Publications: <http://www.gistsupport.org/sdh-deficient-wildtype-gist/carney-triad-summary.php> (Accedido el 27 de marzo de 2016).